

⑩日本国特許庁

⑪特許出願公開

公開特許公報

昭54—32468

⑨Int. Cl.²

識別記号

⑨日本分類

序内整理番号

⑨公開 昭和54年(1979)3月9日

C 07 D 233/80

16 E 362

7242-4C

A 61 K 31/415

A C J

30 G 133.21

6667-4C

発明の数 1

審査請求 未請求

30 H 34

(全 5 頁)

⑨ビロール誘導体

山開拓143

⑨特 願 昭52—97186

⑨発 明 者 中川量之

⑨出 願 昭52(1977)8月12日

徳島市川内町大松774番地

⑨発 明 者 佐藤忠夫

⑨出 願 人 大塚製薬株式会社

徳島市南沖洲2—8—26

東京都千代田区神田司町2丁目
9番地

同 田房不二男

⑨代 理 人 弁理士 三枝英二 外1名

徳島県板野郡松茂町笹木野字八

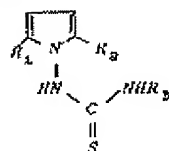
明 細 書

下記一般式(I)で表わされる。

発明の名称 ビロール誘導体

特許請求の範囲

① 一般式



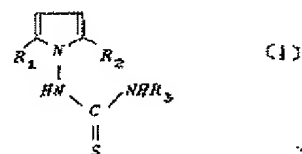
(式中 R_1 及び R_2 は夫々低級アルキル基、及び R_3 は低級アルコキシアルキル基又は置換基を有することのあるフェニル基を示す。)

で表わされるビロール誘導体。

発明の詳細な説明

本発明はビロール誘導体に関する。

本発明のビロール誘導体は新規化合物であり、



(I)

(式中 R_1 及び R_2 は夫々低級アルキル基、及び R_3 は低級アルコキシアルキル基又は置換基として有することのあるフェニル基を示す。)

上記一般式(I)で表わされる本発明のビロール誘導体は、胃酸分泌抑制作用、降圧作用を有し、胃酸分泌抑制剤、抗潰瘍剤、降圧剤として有用である。

上記一般式(I)中 R_1 及び R_2 で表わされる低級アルキル基には、例えばメチル基、エチル基、

・プロピル基及びイソプロピル基等の炭素数1～3の直鎖状若しくは分枝状アルキル基が含まれる。 R_3 で示される置換アルコキシアルキル基には、炭素数1～4の直鎖状若しくは分枝状アルコキシ基と炭素数1～4の直鎖状若しくは分枝状アルキレン基とが結合した基例えばメトキシメチル基、3-メトキシプロピル基、2-エトキシエチル基、3-イソプロポキシプロピル基、4-エトキシブチル基、2-エトキシ-1,1-ジメチルエチル基、2-プロポキシエチル基、3-メトキシ-2-メチルプロピル基、2-ブトキシ-ブチル基等が含まれる。また置換基を有することのあるフェニル基には、ベンゼン環上に例えば塩素原子、臭素原子、炭素原子、非炭素原子等のハロゲン原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソ

特開昭54-32468(2)

プロピル等のアルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等のアルコキシ基、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ基等のアルカノイルアミノ基及びアミノ基から選ばれた同一又は異なる1若しくは2個の置換基を有することのあるフェニル基が含まれる。代表例としては例えばフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-フロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジブロモフェニル基、4-ブロモ-2-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジエチルフェニル基、

2,6-ジメチルフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジエトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、2-アセチルアミノフェニル基、3-プロピオニルアミノ基、4-イソブチルアミノ基、4-アミノフェニル基、2-アミノフェニル基、3,4-ジアミノフェニル基、3-アミノ-2-メチルフェニル基、3-アセチルアミノ-2-メチルフェニル基、3-アミノ-4-クロロフェニル基、4-アミノ-3-メトキシフェニル基等を例示できる。

本発明の上記一般式(1)で表わされるビロール誘導体の代表的化合物を例示すれば次の通りであ

る。

2,5-ジメチル-1-(3-(3-メトキシプロピル)チオウレイド)ビロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2-プロポキシエチル)チオウレイド)ビロール

2,5-ジエチル-1-(3-(2-エトキシエチル)チオウレイド)ビロール

2,5-ジメチル-1-(3-(3-イソプロポキシプロピル)チオウレイド)ビロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2-ブトキシエチル)チオウレイド)ビロール

2,5-ジメチル-1-(3-(4-クロロフェニル)チオウレイド)ビロール

2,5-ジメチル-1-(3-(4-ブロモフェニル)チオウレイド)ビロール

2,5-ジメチル-1-(3-(3,4-ジクロロフェニル)チオウレイド)ビロール

2,5-ジエチル-1-(3-(3-ヨードフェニル)チオウレイド)ビロール

特開昭64-32468(S)

2,5-ジメチル-1-(3-(4-プロセ-2-クロロフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2-メチルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2,6-ジメチルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2-メトキシ-2-メチルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジブロビル-1-(3-(3,4-ジメチルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(4-エチルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジエチル-1-(3-(4-イソプロピルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(4-メトキシフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(3,5-ジエトキシフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2-エトキシフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジエチル-1-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(4-アセチルアミノフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(3-プロピオニルアミノフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2-アセチルアミノフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(4-アミノフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2-アミノフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(3,4-ジアミノフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(3-アセチルアミノ-2-メチルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(3-アミノ-4-クロロフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)チオウレイド)ピロール

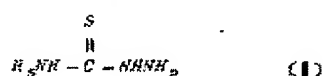
2,5-ジメチル-1-(3-フェニルチオウレイド)ピロール

2,5-ジエチル-1-(3-フェニルチオウレイド)ピロール

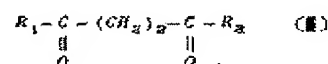
2,5-ジブロビル-1-(3-フェニルチオウレイド)ピロール

2,5-ジブロビル-1-(3-フェニルチオウレイド)ピロール

本発明のピロール誘導体は種々の方法により製造することができる。例えば一般式

(但し式中R₂は上記と同じ)

で表わされるチオセミカルバジッド誘導体と一般式

(但し式中R₁及びR₂は上記と同じ)

で表わされる1,4-ジケトン誘導体とを反応させる方法により製造できる。

上記一般式(I)及び(II)で表わされる化合物は、いずれも公知の化合物である。

上記反応は稀酸中でも行ない得るが通常ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサラン、ジクロイム等のエーテル類、酢酸、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非活性

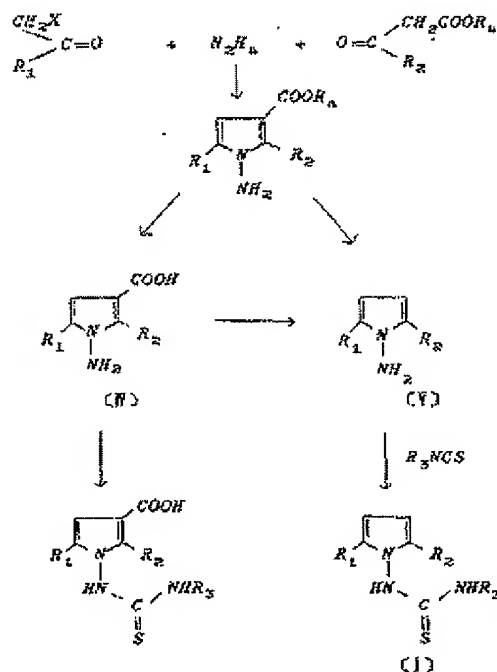
溶液中で有利に反応できる。

上記反応における原料化合物の使用割合は特に制限はないが、通常一般式(Ⅱ)で表わされる割合よりもむしろピコリド誘導体1モル当り一般式(Ⅲ)で表わされるジケトン類を1～5モル好ましくは1～1.2モル留用いるのがよい。また反応温度は通常0～200℃好ましくは室温～120℃程度とするのがよく、この温度で約30分～30時間通常30分～5時間程度で反応は終了する。

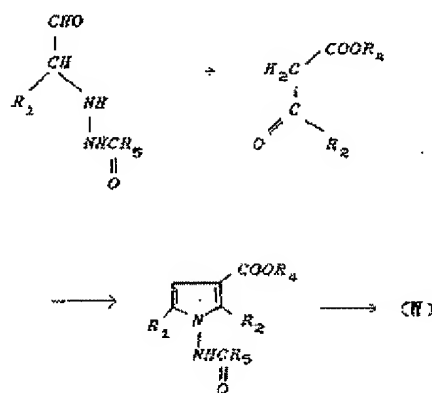
かくして本発明の一般式(Ⅰ)で表わされるピコール誘導体を収得できる。該化合物は、上記反応終了後常法に従い、例えば溶媒を用いた場合は之を除去して、又はその後抽出して単離でき、これは分別再結晶法、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の通常の手段により精製

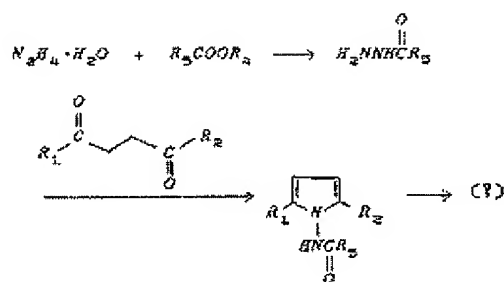
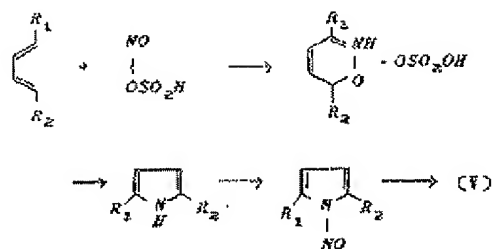
できる。

本発明の化合物は下記反応式に示す如くしても製造される。



一般式(Ⅳ)及び一般式(Ⅴ)の化合物は下記反応式によつても製造される。

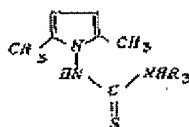




ル「ワコウ C・200」、精製級クロロホルム)により処理し、得られる白色結晶をリクロイン-エタノールより再結晶する。かくして白色小葉状品の2,5-ジメチル-1-(3-(2-メチルフエニル)チオウレイド)ピロール6.0gを得る。融点181.5~183℃。

実施例 2~10

適当な出発原料を用いて、上記実施例1と同様にして下記第1表記載の各化合物を得る。第1表には得られた化合物を下記一般式で示し、またその結晶形及び融点を併せて示す。



特開昭54-32468(5)

(上式に於て R_1 及び R_2 は低級アルキル基を、 X はハロゲン原子を示す。 R_1 、 R_2 及び R_3 は上記に同じ。)

以下本発明化合物の製造例を実験例として挙げる。

実施例 1

2,5-ジメチル-1-(3-(2-メチルフエニル)チオウレイド)ピロールの合成

4-(2-メチルフエニル)チオセニカルバジド6gを酢酸30mlに懸濁させ、2,5-ヘキサシジオン3.8gを加えて、油浴上100~110℃に加熱撹拌する。100分間加熱した後減圧で酢酸を除去し、得られる結晶をエタノールに溶解し、次いで活性炭処理後エタノールを留去し、濃液をシリリゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)

第 1 表

実施例	R_2	結晶形	融点(℃)
2	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	無色板状品	115 ~117.5
3	$-(\text{CH}_2)_2\text{OC}_2\text{H}_5$	無色板状品	104 ~105
4	$\text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}_2\text{H}_5$	無色小葉状品	144 ~146
5	$\text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{Br}$	無色小葉状品	157 ~160
6	$\text{---} \text{C}_6\text{H}_5$	無色小葉状品	169 ~171
7	$\text{H}_3\text{CO} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_3$	無色小葉状品	172 ~174
8	$\text{H}_3\text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_3 \text{---} \text{H}_3\text{C}$	無色小葉状品	223 ~224.5 (分解)
9	$\text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{NH}_2$	無色小葉状品	194.5 ~196
10	$\text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{NHCOCH}_3$	無色小葉状品	197 ~199